

Ana Rita Rodrigues Moreira

Uso de Misoprostol em Histeroscopia: Revisão do seu papel
em contexto diagnóstico e cirúrgico

Use of Misoprostol in Hysteroscopy: A review of the literature

março, 2018

Ana Rita Rodrigues Moreira

Uso de Misoprostol em Histeroscopia: Revisão do seu papel
em contexto diagnóstico e cirúrgico

Use of Misoprostol in Hysteroscopy: A review of the literature

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Ginecologia e Obstetrícia

Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Doutora Margarida Suzel Lopes Martinho

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Acta Médica Portuguesa-Student

março, 2018

FMUP

Eu, Ana Rita Rodrigues Moreira, abaixo assinado, nº mecanográfico 201306360, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21 / 03 / 2018

Assinatura conforme cartão de identificação:

Rita Moreira

NOME

Ana Rita Rodrigues Moreira

NÚMERO DE ESTUDANTE

201306360

E-MAIL

ana-rita-moreira@hotmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Ginecologia e Obstetrícia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Uso de misoprostol em histeroscopia: Revisão do seu papel em contexto diagnóstico e cirúrgico

ORIENTADOR

Dra. Margarida Suzel Lopes Martinho

COORDINADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTES TRABALHOS APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTES TRABALHOS (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTES TRABALHOS.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21/03/2018

Assinatura conforme cartão de identificação: Rita Moreira

**USO DE MISOPROSTOL EM HISTEROSCOPIA: REVISÃO DO SEU PAPEL EM
CONTEXTO DIAGNÓSTICO E CIRÚRGICO**

USE OF MISOPROSTOL IN HYSTEROSCOPY: A REVIEW OF THE LITERATURE

Autor

Ana Rita Rodrigues Moreira

Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Correspondência

Endereço de correio eletrónico: ana-rita-moreira@hotmail.com

Local

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Alameda Professor Hernâni Monteiro

4200 – 319 Porto

Portugal

RESUMO

Introdução: O misoprostol tem sido utilizado previamente à realização de histeroscopias, por facilitar a dilatação do colo uterino, sem contudo haver um consenso relativamente à sua eficácia e indicações. **Materiais e Métodos:** Realizou-se uma pesquisa na Pubmed através da MEDLINE para estudos publicados entre 2008 e 2017, que estudaram a eficácia do misoprostol na facilitação da realização de histeroscopias diagnósticas e cirúrgicas e as variáveis que afetam o seu efeito. Após análise dos resumos complementada com análise manual das referências foram selecionados 24 artigos. **Resultados:** O misoprostol parece facilitar a dilatação cervical em contexto cirúrgico nas mulheres pré-menopáusicas, mas não nas pós-menopáusicas, havendo alguns autores a defender o uso prévio de estrogénios locais nas últimas. Na histeroscopia diagnóstica, os resultados são contraditórios e não há evidência suficiente de que a sua utilização facilite o procedimento. Em relação ao seu efeito nas complicações, os resultados também são inconsistentes. **Discussão:** A heterogeneidade dos estudos justifica a dificuldade em obter resultados consistentes, na medida em que muitos estudos não denominam de forma precisa o tipo de histeroscopias realizadas e que múltiplos esquemas terapêuticos são usados. Isto dificulta a comparação de resultados e a formulação de recomendações. **Conclusão:** A análise dos estudos parece sugerir um efeito positivo do misoprostol na dilatação cervical em mulheres pré-menopáusicas sujeitas a histeroscopia cirúrgica. No entanto, o seu efeito em histeroscopias diagnósticas é menos evidente, assim como no que se refere às complicações.

Palavras-chave: Misoprostol; Histeroscopia; Preparação Cervical

ABSTRACT

Background: Misoprostol has been used before hysteroscopy to facilitate the dilatation of the cervix. However, there is no consensus about its efficacy and indications. **Materials and Methods:** A search was made in Pubmed using MEDLINE for studies published from 2008 to 2017 evaluating the effect of misoprostol for cervical ripening prior to diagnostic and operative hysteroscopies and the influence of several variables. 24 studies were included after analysis of abstracts and manual search of references. **Results:** Misoprostol seems to facilitate cervical dilatation for operative hysteroscopies in pre-menopausal women, but not in post-menopausal. Some authors suggest adding vaginal estrogens in post-menopausal women. Regarding diagnostic hysteroscopy, the results are inconsistent and there is no evidence that using misoprostol facilitates the procedure. In respect to its effect on complications, the results are also inconsistent. **Discussion:** Heterogeneity of studies justifies the inconsistency of the results. The fact that many studies don't clearly state the type and setting of the hysteroscopic procedure and that multiple therapeutic regimens are used rendered difficulty comparing results and formulating recommendations. **Conclusion:** Results suggest a positive influence of misoprostol for cervical dilatation in pre-menopausal women during operative hysteroscopy. However, for diagnostic hysteroscopy the effect is less evident as well as it is on complications.

Keywords: Misoprostol; Hysteroscopy; Cervical ripening

INTRODUÇÃO

A histeroscopia é considerada atualmente o método com maior acuidade diagnóstica para as patologias intrauterinas, assim como o tratamento de eleição para a maioria destas situações¹⁻³.

As principais indicações da histeroscopia são o estudo das hemorragias uterinas anômalas, da infertilidade e o esclarecimento de suspeita ecográfica de patologia intrauterina. Esta técnica pode ser diagnóstica ou cirúrgica e realizar-se em contexto de gabinete sem recurso a anestesia geral ou em ambiente de bloco operatório em regime ambulatorio ou de internamento³.

Este procedimento implica a passagem do histeroscópio pelo colo do útero e orifício cervical interno (OCI). Nas histeroscopias diagnóstica e cirúrgica de consultório com histeroscópios de menor calibre o OCI é geralmente ultrapassado sob visualização direta sem necessidade de dilatação mecânica. No caso da ressectoscopia, a dilatação cervical mecânica é obrigatória⁴.

A passagem do OCI é crucial para o sucesso do procedimento pois pode associar-se a dor que impossibilita a sua realização sem anestesia geral e é também o momento em que ocorrem a maioria das complicações como lacerações do colo, perfurações uterinas e criação de falsos trajetos. Estas complicações parecem afetar principalmente mulheres nulíparas e pós-menopáusicas^{4,5}.

O análogo da prostaglandina E1 misoprostol inicialmente usado na profilaxia e tratamento de úlceras gástricas¹, ainda que não registado para o uso em Ginecologia e Obstetrícia, é amplamente utilizado e referido como a melhor prostaglandina para maturação do colo e indução de contrações uterinas^{6,7}. Por analogia e considerando o seu baixo custo, facilidade de uso e termoestabilidade, tem sido utilizado antes das histeroscopias de forma a melhorar a tolerância e reduzir a taxa de complicações associadas à passagem pelo colo uterino⁸⁻¹⁰.

Embora a sua eficácia como agente de amadurecimento cervical em mulheres grávidas esteja bem estabelecida, tem sido difícil atingir um consenso relativamente à sua aplicação em

mulheres não-grávidas¹¹, nomeadamente previamente a histeroscopias. Assim, é objetivo deste estudo rever, na literatura mais recente, a utilidade do misoprostol na histeroscopia diagnóstica e cirúrgica.

MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica realizou-se entre Setembro e Novembro de 2017, na MEDLINE, através da Pubmed. O método escolhido foi a conjugação de 3 pesquisas individualizadas, resultado de 3 combinações de termos MeSH: *Misoprostol AND Operative Hysteroscopy* (28 artigos); *Misoprostol AND Diagnostic Hysteroscopy* (13 artigos); *Misoprostol AND Office Hysteroscopy* (11 artigos). Limitou-se a pesquisa a ensaios clínicos, estudos comparativos e estudos randomizados, publicados entre 2008 e 2017, escritos em Inglês ou Português e que avaliassem o uso de misoprostol em histeroscopia, nomeadamente o seu efeito na dilatação cervical e nas complicações associadas ao procedimento, mas também aspetos que pudessem influenciar o seu efeito. Obtiveram-se 52 artigos, sendo 5 deles repetidos. Dos restantes 47, foram excluídos 8 artigos porque não abordavam o tema e 13 porque eram revisões sistemáticas, *guidelines*, protocolos ou comentários a estudos.

Assim, seleccionaram-se 26 artigos para leitura integral mas 5 foram excluídos por não serem de acesso livre, restando 21 artigos. Após revisão manual da bibliografia foram incluídos mais 3 artigos num total de 24.

RESULTADOS

Os 24 estudos usados nesta revisão incluíam 20 estudos randomizados controlados (RCT) e 4 estudos comparativos, sendo que 13 estudos incluíam mulheres pré-menopáusicas, 4 incluíam mulheres pós-menopáusicas e 6 incluíam ambas.

Os resultados são apresentados considerando os efeitos do misoprostol na dilatação cervical e nas complicações da histeroscopia - nomeadamente dor -, os efeitos adversos do misoprostol e as variáveis que podem influenciar o seu efeito - dose, via e momento de administração, assim como algumas características das mulheres.

1. Dilatação Cervical

As técnicas de maturação cervical podem reduzir significativamente as complicações associadas à histeroscopia, particularmente em mulheres com atrofia cervical, estenose anatómica ou tecido cicatricial^{12,13}, sendo o misoprostol um dos agentes mais estudados neste contexto.

Uckuyu *et al.* (2008)¹³ mostraram que em contexto cirúrgico, o diâmetro cervical médio após aplicação de 400 µg de misoprostol (via vaginal, 6-12 horas antes do procedimento) foi estatisticamente superior em comparação com o placebo em mulheres com história de cesariana e sem partos vaginais (3.0 ± 0.6 mm *versus* 6.5 ± 0.8 mm). Neste RCT, a percentagem de pacientes em que não se conseguiu obter dilatação cervical adequada foi inferior no grupo que usou misoprostol (3%), comparativamente com o grupo placebo (25%).

Noutro RCT, Oppegard *et al.* (2008)⁴ mostraram que 1000 µg de misoprostol (via vaginal, aproximadamente 12 horas antes da histeroscopia cirúrgica) promovem uma dilatação cervical média significativamente maior em comparação com o placebo (6.4 mm *versus* 4.8 mm) mas apenas em mulheres pré-menopáusicas. No mesmo estudo também se verificou uma redução do risco de complicações com efeitos laterais mínimos e boa aceitabilidade pelas doentes. Os

autores sugerem o hipoestrogenismo como causa da discrepância de resultados em função do estado hormonal das pacientes.

No caso de histeroscopias diagnósticas, de acordo com dois RCT, num grupo de mulheres pré e pós-menopáusicas, a necessidade de dilatação adicional e o diâmetro cervical inicial parecem ser semelhantes nas mulheres que usaram misoprostol (400 µg, via vaginal) e nas que não o usaram^{8,14}. Estes resultados são concordantes com o RCT de Mulayim *et al.* (2010)¹⁵ que avaliou mulheres pré-menopáusicas com e sem partos vaginais. Neste estudo, a dilatação cervical foi idêntica nos 2 grupos (misoprostol *versus* placebo) e a necessidade de dilatação adicional foi inferior, mas sem diferenças estatisticamente significativas, no grupo que usou misoprostol (200 µg, via sublingual, 2 horas antes da histeroscopia), independentemente da história de partos vaginais.

Por oposição, El-Mazny *et al.* (2011)¹⁶ avaliaram num RCT o uso de 200 µg de misoprostol vaginal 3 horas antes de histeroscopias diagnósticas em mulheres em idade reprodutiva, tendo este mostrado ser eficaz em facilitar a passagem cervical e reduzir o tempo e a dor durante o procedimento.

A maioria dos autores avaliaram também a força necessária para ultrapassar ou dilatar o colo uterino, de uma forma potencialmente enviesada, através de questionários aplicados aos médicos que realizaram as histeroscopias diagnósticas ou cirúrgicas. Estes consideraram maioritariamente que, nas mulheres a quem foi administrado misoprostol havia maior facilidade na introdução do histeroscópio^{6,9,10,12,17,18}.

Alternativamente, Waddell *et al.* (2008)¹⁴ avaliaram objetivamente a força necessária para a dilatação cervical em histeroscopias de consultório, com recurso a um tonómetro. Concluíram que usando velas de Hegar de 3, 4 e 5 mm a força necessária não foi significativamente diferente, com misoprostol ou placebo. O mesmo não se observou com a vela de 6 mm, em que a força necessária para a sua introdução foi estatisticamente inferior quando

administrado misoprostol (5.0 vs 7.5 N). Assim, estes autores sugerem o uso de misoprostol nos casos em que seja necessário introduzir instrumentos com diâmetro superior a 5 mm.

Outro aspeto avaliado foi a influência da administração de misoprostol na duração da histeroscopia também foi avaliada em mulheres pré-menopáusicas^{15,17,19}. Mulayim *et al.* (2010)¹⁵ mostraram que o tempo gasto para obter a dilatação cervical necessária foi inferior em mulheres a quem foi previamente administrado misoprostol, quando comparadas com o grupo controlo, mas apenas estatisticamente significativo (mais de duas vezes inferior) nas mulheres sem partos vaginais. Por outro lado, o uso de misoprostol reduziu tanto o tempo desde a visualização do colo até á entrada na cavidade uterina, comparativamente com o placebo - sendo a redução mais significativa para a via vaginal (2.7 ± 1.0 versus 6.3 ± 3.8 minutos)¹⁹-, como o tempo total do procedimento quando usado misoprostol vaginal em doses de 400 e 200 µg, em comparação com placebo (respetivamente, 55.25 ± 25.9 versus 71.3 ± 39.69 versus 244.7 ± 100.6 minutos)¹⁷.

2. Complicações na Histeroscopia

Aproximadamente metade das complicações associadas à histeroscopia relacionam-se com uma inadequada ou difícil dilatação cervical, nomeadamente entradas dolorosas, criação de falsos trajetos, hemorragias, lacerações cervicais e perfurações uterinas¹². Vários estudos avaliaram a frequência destes eventos.^{1,4,5,9,10,12-24}

Uckuyu *et al.* (2008)¹³ constataram que por cada 4.5 mulheres em idade reprodutiva com história de cesariana, a utilização de 400 µg de misoprostol (via vaginal, 6 a 12 horas antes da histeroscopia) evita 1 complicação de tipo traumático. Referem ainda que, quase metade das complicações nestes procedimentos ocorrem durante a passagem do histeroscópio através do orifício cervical interno, e justificam-no com o argumento de que mulheres que foram sujeitas a cesarianas podem ter distorção do segmento inferior do útero. Estes resultados são também apoiados por Kalampokas *et al.* (2012)¹, que afirmam que uma aplicação isolada de 200 µg de

misoprostol (via vaginal, 12 horas antes do procedimento) é suficiente para diminuir as taxas de falência e de complicações na histeroscopia diagnóstica e cirúrgica.

No entanto, este não é um aspeto demonstrado de forma consistente pois a maioria dos estudos ou não conseguem demonstrar qualquer diferença na taxa de complicações com a utilização de misoprostol^{4,9,10,16,19,22}, ou não conseguem mostrar uma diminuição estatisticamente significativa na taxa de complicações quando usado misoprostol^{5,12,14,18,23,25}.

2.1. Dor relacionada com o procedimento

Os recentes avanços na técnica da histeroscopia (vaginoscopia e técnica atraumática) e a miniaturização dos instrumentos melhoraram significativamente a tolerância aos procedimentos histeroscópicos de consultório mas a dor ainda constitui o principal fator que limita a realização da histeroscopia em consultório.^{1,16,19} Assim, e ainda que existam outras formas de analgesia para estes procedimentos, pareceu pertinente estudar o efeito do misoprostol na dor durante e após histeroscopia.

Dois RCT avaliaram a eficácia da aplicação do misoprostol (400 µg, por via vaginal, 12 e 6 horas antes respetivamente), previamente à realização de histeroscopias diagnósticas em consultório, sem anestesia, na redução da dor percebida pelas doentes sem risco de estenose cervical.^{9,25} No caso do estudo de Valente *et al.* (2008)²⁵, não foi possível retirar conclusões porque este foi interrompido pelo número de participantes que não efetuaram o exame pela presença de hemorragia ativa significativa²⁵. Já no estudo de Fouda *et al.* (2017)⁹ não houve diferenças significativas na pontuação VAS (*Visual Analogue Scale*) de dor entre os dois grupos - misoprostol *versus* placebo - durante e 30 minutos após o procedimento, e a maioria das mulheres de ambos os grupos classificaram a dor como ligeira. Portanto, este estudo concluiu que não parece haver uma importante influência do misoprostol na dor nestes doentes.

Em mulheres inférteis, o uso de 200 µg de misoprostol por via vaginal prévio a histeroscopias diagnósticas, sem recurso a anestesia, reduziu consideravelmente a dor durante o procedimento, comparativamente com misoprostol oral e placebo.¹⁹

Tasma *et al.* (2017)²⁰ avaliaram o impacto da administração 400 µg de misoprostol por via oral na tolerância ao exame verificando uma redução da dor durante a introdução no canal cervical e durante toda a histeroscopia, em comparação com placebo, mas apenas em mulheres pré-menopáusicas nulíparas, uma vez que em mulheres pós-menopáusicas o misoprostol não só não é eficaz em reduzir a dor como também causa efeitos laterais gastrointestinais mais frequentes.

3. Efeitos adversos do misoprostol

Os efeitos adversos mais comuns do misoprostol ocorrem sobretudo antes da histeroscopia e incluem dor abdominal e/ou pélvica tipo cólica, náuseas, alterações do trânsito intestinal, hemorragia vaginal de intensidade variável, febre e/ou arrepios¹⁰. No entanto, estes efeitos são geralmente descritos como toleráveis, raramente motivando o cancelamento ou alteração do procedimento^{5,6,8,10,14,16,18,20,23,26}.

O efeito lateral que é referido como mais frequente e intenso em relação ao grupo controlo é a dor abdominal nos quadrantes inferiores^{4,6,9}, não tendo sido encontradas diferenças significativas em relação a outros efeitos laterais do misoprostol.⁹

4. Variáveis que podem influenciar o efeito do misoprostol

Os benefícios do misoprostol na dilatação cervical, no contexto da Ginecologia e Obstetrícia, são suportados por vários estudos. No entanto, a sua utilização previamente à histeroscopia é ainda fonte de controvérsia, não havendo recomendações bem definidas quanto à sua utilização neste contexto e sendo a sua utilização feita de acordo com protocolos informais aprovados por cada instituição⁷. Por este motivo, procurou-se analisar os fatores que podem

influenciar o efeito de misoprostol previamente à realização de histeroscopias como a dose, a via e o momento de administração, assim como algumas características das pacientes - paridade, tipo do parto, antecedentes de intervenções a nível do colo uterino e *status* hormonal.

4.1. Dose, Via e Momento de Administração

Em 2007, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia recomendou a dose de 400 µg, de misoprostol por via vaginal, 3 horas antes de procedimentos uterinos, incluindo a histeroscopia⁷. No entanto, dose, via e momento da administração variaram significativamente nos estudos revistos.

A administração do misoprostol para os fins de histeroscopia pode acontecer por via oral, sublingual, bucal, vaginal e rectal.²⁷, mas também por via intracervical²⁸.

Quando administrado por via oral, o misoprostol é rapidamente absorvido, atingindo a sua concentração sanguínea máxima ao fim de 30 minutos. O misoprostol por via vaginal tem uma biodisponibilidade 3 vezes superior, o que pode justificar os diferentes resultados obtidos entre a aplicação oral ou vaginal. Ainda assim a via vaginal não supera a biodisponibilidade da via sublingual.^{8,27}

Relativamente à dose, 400 µg é a dose mais frequentemente utilizada, mas nos estudos revistos a dose de misoprostol variou entre 200 e 1000 µg.

A via vaginal é a via mais estudada e a maioria dos estudos mostra um efeito positivo da administração de misoprostol por via vaginal em doses de 200^{1,16,25}, 400¹⁴, 1000⁴ µg. Contudo, dois estudos não constatarem vantagens na utilização de misoprostol na dose de 400 µg em ambiente de consultório^{8,9}.

Sordia-Hernandez *et al.* (2011)¹⁹ compararam a aplicação vaginal de 400 µg de misoprostol com 600 µg de misoprostol oral e com placebo em mulheres inférteis. Neste estudo a dose de 400 µg de misoprostol vaginal reduziu significativamente a dor e o tempo total da

histeroscopia, com menos efeitos laterais, do que 600 µg orais. Bastu *et al.* (2013)¹⁷ também em mulheres inférteis compararam a dose de 200 e 400 µg de misoprostol por via vaginal 12 horas antes da histeroscopia cirúrgica e constataram que as duas doses de misoprostol vaginal tiveram efeitos semelhantes na dilatação cervical, facilidade de passagem pelo colo e nível de dor, sugerindo a utilização de 200 µg vaginais, ainda que neste grupo o tempo de procedimento tenha sido mais longo.

Comparados 3 esquemas terapêuticos diferentes com 200 µg administrados: por via oral 12 e 6h antes; por via vaginal 12 horas antes; e por via vaginal 4 horas antes de histeroscopias diagnósticas em mulheres nulíparas, os esquemas de 200 µg de misoprostol vaginal 12 horas antes, ou de 200 µg por via oral 12 e 6 horas antes do procedimento foram os que tiveram melhores resultados²¹.

Por outro lado, dois estudos compararam os resultados da administração vaginal, sublingual e oral de misoprostol previamente a histeroscopia em mulheres pré-menopáusicas, tendo concluído que todas as vias de utilização de misoprostol foram igualmente eficazes e que os efeitos adversos do misoprostol e complicações da histeroscopia foram também semelhantes entre grupos^{18,23}. Estas conclusões contrariam os resultados de outros estudos onde se mostrou que a administração vaginal de misoprostol foi mais vantajosa que a via oral em situações idênticas^{11,19}.

Adicionalmente, um estudo comparou a aplicação de misoprostol por via intracervical *versus* vaginal²⁸ e outro a via sublingual *versus* rectal²⁴ em histeroscopias cirúrgicas. Goyal *et al.* (2012)²⁸ concluíram que a aplicação no canal cervical levou a maior dilatação inicial, menor tempo para atingir a dilatação de 10 mm e também menos lacerações cervicais, por comparação com a aplicação vaginal. Já a aplicação de misoprostol rectal mostrou ser tão efetiva quanto a aplicação sublingual, com a vantagem de se efetuar apenas alguns minutos antes do procedimento e de se evitar a interferência dos resíduos da aplicação tópica²⁴.

Relativamente ao momento da aplicação, também não há evidência segura uma vez que nos trabalhos revistos, o misoprostol tanto foi administrado 24 horas¹⁹ como 2 horas¹⁵ antes do início da histeroscopia.

Em 2016, Fouda *et al.*²² apresentaram um estudo em que avaliaram o efeito do momento de administração de misoprostol vaginal (3 *versus* 12 horas antes) previamente a histeroscopias diagnósticas em mulheres nulíparas, e por este motivo com maior risco de estenose do canal cervical. O grupo de mulheres a quem o misoprostol foi administrado apenas 3 horas antes da histeroscopia referiu mais dor durante o procedimento, em comparação com as que efetuaram misoprostol 12 h antes. No entanto, a intensidade da dor 30 minutos após o procedimento, duração média do procedimento e efeitos laterais do misoprostol foram semelhantes entre os dois grupos. Também a passagem do histeroscópio pelo canal cervical foi avaliada pelos examinadores como mais fácil no grupo das 12 horas.

4.2. Características das mulheres selecionadas

As complicações relacionadas com a dilatação cervical ocorrem mais frequentemente quando o colo uterino tem um diâmetro menor e requiere maior pressão para se introduzir e progredir com o histeroscópio. As mulheres pós-menopáusicas, nulíparas ou sem partos vaginais - por oposição àquelas que já tiveram pelo menos um parto vaginal - têm maior risco de colo e OCI estenótico ou de pequenas dimensões.^{1,4,13}

Assim, considerando o facto de os melhores resultados com o uso de misoprostol ocorrerem em mulheres pré-menopáusicas, vários autores levantaram a hipótese da dificuldade na passagem do histeroscópio se relacionar com a redução da elasticidade e aumento da fibrose cervical causada por exemplo por um estado hipoestrogénico, como acontece após a menopausa, mas também da influência do misoprostol poder variar consoante os diferentes estágios hormonais das mulheres.^{4,6,10}

Recentemente, dois estudos testaram objetivamente esta hipótese. Em mulheres pós-menopáusicas que receberam um pré-tratamento de 2 semanas com comprimidos vaginais de estradiol, a utilização de 1000 µg de misoprostol vaginal mostrou ter um efeito na preparação cervical superior ao do grupo controle, sendo aceitável e fácil de usar.⁶ No mesmo sentido, a utilização combinada de 400 µg de misoprostol vaginal e pré-tratamento estrogénico permitiu uma satisfatória dilatação cervical, por oposição ao uso isolado de misoprostol.¹⁰ Assim, os autores afirmam que a terapia estrogénica parece ser essencial no efeito do misoprostol no colo uterino e, consequentemente, na tolerância à histeroscopia em mulheres pós-menopausa.^{6,10}

DISCUSSÃO

A heterogeneidade dos estudos foi uma limitação importante para esta revisão. Os estudos incluídos não se referem de forma precisa quanto ao tipo de histeroscopia (diagnóstica *versus* cirúrgica, em consultório e sem anestesia ou sob anestesia geral sob internamento ou ambulatório) e diversas designações são utilizadas para descrever o mesmo procedimento. Este facto justifica a utilização de vários termos MeSH para identificar trabalhos realizados tanto em contexto de histeroscopia cirúrgica como diagnóstica.

Existe também uma evidente heterogeneidade dos estudos em relação à via, dose e momento da administração do misoprostol antes da histeroscopia. A isto acresce a dificuldade de sintetizar os resultados dos diferentes estudos pelo facto de fatores como a paridade e a via do parto, procedimentos cervicais prévios - como conizações - e o estado hormonal das paciente poderem influenciar os resultados quanto ao efeito do misoprostol. Assim, a análise por subgrupos dos resultados da administração do misoprostol como facilitador de histeroscopias revelou-se uma tarefa difícil, não sendo possível sintetizar a evidência de forma a formular recomendações quanto à sua utilização ou quanto a esquemas terapêuticos.

Assim, no caso das histeroscopias diagnósticas a evidência existente não permite recomendar o uso sistemático prévio de misoprostol em todas as mulheres. Nas que têm um maior risco de estenose cervical (nulíparas, sem partos por via vaginal) pode haver algum benefício na administração de misoprostol.

No caso das histeroscopias cirúrgicas, o misoprostol parece ser efetivo na dilatação cervical em mulheres pré-menopáusicas, mas não em mulheres na pós-menopausa. Esta diferença parece dever-se às diferenças hormonais entre mulheres, uma vez que a aplicação de misoprostol em mulheres previamente sujeitas a aplicação local de estrogénios, durante pelo menos 14 dias, mostrou ser igualmente efetiva.

A via vaginal é a mais estudada e a dose de 400 µg, 8-12 horas antes é a mais frequentemente utilizada. No entanto, não é possível recomendar esquemas terapêuticos com base na evidência. Do ponto de vista da farmacocinética, as via vaginal e sublingual têm um pico de ação mais rápido, com a vantagem da última ser mais fácil de aplicar.

Relativamente à taxa de complicações os resultados são divergentes tanto na histeroscopia diagnóstica como na cirúrgica.

CONCLUSÃO

A administração de misoprostol parece ter um efeito benéfico nas mulheres pré-menopáusicas antes de histeroscopias cirúrgicas, sobretudo em mulheres com fatores de risco para estenose cervical. Nas mulheres pós-menopáusicas, o seu uso pode aumentar o desconforto sem um benefício substancial. Nestas mulheres, o tratamento prévio com estrogénios deve ser considerado.

Com base na evidência atual, não é possível recomendar protocolos com recomendações de dose, via ou momento de administração.

A realização de RCT com populações e contextos cuidadosamente selecionadas (pré e pós-menopáusicas, histeroscopias diagnósticas e cirúrgicas) e esquemas terapêuticos uniformes é indispensável para determinar as indicações para a utilização segura de misoprostol.

CONFLITOS DE INTERESSE

Sem conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Kalampokas E, Sofoudis C, Antonogeorgos G, et al. A randomized controlled trial for cervical priming using vaginal misoprostol prior to hysteroscopy in women who have only undergone cesarean section. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2012;286(4):853-857.
2. Di Spiezio Sardo A, Taylor A, Tsirkas P, Mastrogamvrakis G, Sharma M, Magos A. Hysteroscopy: a technique for all? Analysis of 5,000 outpatient hysteroscopies. *Fertility and sterility*. 2008;89(2):438-443.
3. Nagele F, O'Connor H, Davies A, Badawy A, Mohamed H, Magos A. 2500 Outpatient diagnostic hysteroscopies. *Obstetrics and gynecology*. 1996;88(1):87-92.
4. Oppegaard KS, Nesheim BI, Istre O, Qvigstad E. Comparison of self-administered vaginal misoprostol versus placebo for cervical ripening prior to operative hysteroscopy using a sequential trial design. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2008;115(5):663, e661-669.
5. da Costa AR, Pinto-Neto AM, Amorim M, Paiva LH, Scavuzzi A, Schettini J. Use of misoprostol prior to hysteroscopy in postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2008;15(1):67-73.
6. Oppegaard KS, Lieng M, Berg A, Istre O, Qvigstad E, Nesheim BI. A combination of misoprostol and estradiol for preoperative cervical ripening in postmenopausal women: a randomised controlled trial. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2010;117(1):53-61.
7. Weeks A, Faúndes A. Misoprostol in obstetrics and gynecology. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2007;99:S156-S159.
8. Singh N, Ghosh B, Naha M, Mittal S. Vaginal misoprostol for cervical priming prior to diagnostic hysteroscopy--efficacy, safety and patient satisfaction: a randomized controlled trial. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2009;279(1):37-40.

9. Fouda UM, Elsetohy KA, Elshaer HS, et al. Misoprostol Prior to Diagnostic Office Hysteroscopy in the Subgroup of Patients with No Risk Factors for Cervical Stenosis: A Randomized Double Blind Placebo-Controlled Trial. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2017.
10. Casadei L, Piccolo E, Manicuti C, Cardinale S, Collamarini M, Piccione E. Role of vaginal estradiol pretreatment combined with vaginal misoprostol for cervical ripening before operative hysteroscopy in postmenopausal women. *Obstetrics & gynecology science*. 2016;59(3):220-226.
11. Batukan C, Ozgun MT, Ozcelik B, Aygen E, Sahin Y, Turkyilmaz C. Cervical ripening before operative hysteroscopy in premenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of vaginal and oral misoprostol. *Fertility and sterility*. 2008;89(4):966-973.
12. Nada AM, Elzayat AR, Awad MH, et al. Cervical Priming by Vaginal or Oral Misoprostol Before Operative Hysteroscopy: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2016;23(7):1107-1112.
13. Uckuyu A, Ozcimen EE, Sevinc FC, Zeyneloglu HB. Efficacy of vaginal misoprostol before hysteroscopy for cervical priming in patients who have undergone cesarean section and no vaginal deliveries. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2008;15(4):472-475.
14. Waddell G, Desindes S, Takser L, Beauchemin MC, Bessette P. Cervical ripening using vaginal misoprostol before hysteroscopy: a double-blind randomized trial. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2008;15(6):739-744.
15. Mulayim B, Celik NY, Onalan G, Bagis T, Zeyneloglu HB. Sublingual misoprostol for cervical ripening before diagnostic hysteroscopy in premenopausal women: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Fertility and sterility*. 2010;93(7):2400-2404.

16. El-Mazny A, Abou-Salem N. A double-blind randomized controlled trial of vaginal misoprostol for cervical priming before outpatient hysteroscopy. *Fertility and sterility*. 2011;96(4):962-965.
17. Bastu E, Celik C, Nehir A, Dogan M, Yuksel B, Ergun B. Cervical priming before diagnostic operative hysteroscopy in infertile women: a randomized, double-blind, controlled comparison of 2 vaginal misoprostol doses. *International surgery*. 2013;98(2):140-144.
18. Song T, Kim MK, Kim ML, Jung YW, Yoon BS, Seong SJ. Effectiveness of different routes of misoprostol administration before operative hysteroscopy: a randomized, controlled trial. *Fertility and sterility*. 2014;102(2):519-524.
19. Sordia-Hernandez LH, Rosales-Tristan E, Vazquez-Mendez J, et al. Effectiveness of misoprostol for office hysteroscopy without anesthesia in infertile patients. *Fertility and sterility*. 2011;95(2):759-761.
20. Tasma ML, Louwerse MD, Hehenkamp WJ, et al. Misoprostol for cervical priming prior to hysteroscopy in postmenopausal and premenopausal nulliparous women; a multicentre randomised placebo controlled trial. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2017.
21. Bakas P, Hassiakos D, Liapis A, Creatsa M, Konidaris S, Gregoriou O. Misoprostol for cervical ripening before diagnostic hysteroscopy in nulliparous women. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2012;116(3):263-264.
22. Fouda UM, Gad Allah SH, Elshaer HS. Optimal timing of misoprostol administration in nulliparous women undergoing office hysteroscopy: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Fertility and sterility*. 2016;106(1):196-201.
23. Lee YY, Kim TJ, Kang H, et al. The use of misoprostol before hysteroscopic surgery in non-pregnant premenopausal women: a randomized comparison of sublingual, oral and vaginal administrations. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2010;25(8):1942-1948.

24. Moiety FMS, Azzam A. Prostaglandins prior to hysteroscopy. *Gynecological Surgery*. 2012;9(2):169-173.
25. Valente EP, de Amorim MM, Costa AA, de Miranda DV. Vaginal misoprostol prior to diagnostic hysteroscopy in patients of reproductive age: a randomized clinical trial. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2008;15(4):452-458.
26. Kant A, Divyakumar, Priyambada U. A randomized trial of vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in postmenopausal women. *Journal of mid-life health*. 2011;2(1):25-27.
27. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2007;99 Suppl 2:S160-167.
28. Goyal B, Roy P, Bhat P, Das N, Paul K, Duggal B. Intracervical versus vaginal misoprostol for cervical dilatation prior to operative hysteroscopy-a comparative study. *Medical journal, Armed Forces India*. 2012;68(2):129-131.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Margarida, pelo exemplo como clínica e de amor à profissão, mas principalmente pela compreensão e disponibilidade durante este projeto;

Aos meus pais, pelo exemplo de esforço e dedicação, mas sobretudo, pelo amor incondicional;

Ao meu irmão, por me fazer rir nos momentos mais difíceis e me dar força para superar todos os desafios;

À minha avó, pelo exemplo de vida e de estar na vida;

Às minhas amigas, pelo incentivo e carinho.

ANEXOS



Conselho Editorial ACTA MÉDICA PORTUGUESA
Acta Med Port 2016, 1st January 2016

1. MISSION

To promote the publication of high quality research produced mainly by students; to actively contribute to the increase and dissemination of scientific knowledge for a better medical practice.

2. VALUES

- To promote high quality science;
- To promote dissemination of scientific knowledge and scientific highlights;
- Independent and unbiased publishing;
- To respect human dignity and ethical principles;
- Social Responsibility.

3. VISION

To become the main publication and information vehicle, for student community in the biomedical field.

4. GENERALITIES

Acta Médica Portuguesa – Student (AMP-Student) is a section from Acta Médica Portuguesa, the scientific Journal of the Portuguese Medical Association.

Acta Médica Portuguesa follows the free access policy and does not charge any fees for processing or submitting articles.

Acta Médica Portuguesa operates according to the guidelines for biomedical publication established by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), the Committee on Publication Ethics (COPE), and the EQUATOR Network Resource Centre Guidance on Good Research Report.

The Journal's editorial policy follows the *Editorial Policy Statements* issued by the Council of Science Editors.

All the submitted articles must follow Acta Médica Portuguesa's Publication Guidelines [Normas de Publicação da Acta Médica Portuguesa (<http://www.actamedicaportuguesa.com/normas/AMP-NormasPublicacao-web.pdf>)].

After publication, the authors are authorized to make their articles available at their institution's repositories, provided that they always mention where they have been published.

5. Copyright

All of those which, according to the copyright criteria of ICMJE, gather the following criteria are considered authors:

1. Substantial contribution to the conception or

design of the paper; or data acquisition, analysis or interpretation.

2. Writing of the manuscript, draft review or critical appraisal of the contents.
3. Final version approval.
4. Responsibilities related to the truthfulness and integrity of the submission to the publication.

The main author must be a college student (until the last year of its Master Degree) or a junior doctor (until one year after registration at Portuguese Medical Association; or if foreigner, until the maximum limit of one year of clinical practice), with work developed in one of the areas of biomedical knowledge.

Co-authors identification is a responsibility of the author(s).

Everyone who contributed to the paper, but did not fulfil the copyright criteria, should be listed at the "Acknowledgement" section.

The Corresponding Author:

1. Takes responsibility for communicating with AMP-S during the process of submission, review and publication of the paper, guaranteeing the submission of information when required.

2. Must ensure that all potential conflicts of interest mentioned are correct.

3. Must ensure the originality of the work

4. Must obtain written permission of each and every person mentioned in the "Acknowledgement" section.

5. Ensures that all authors fill and sign the Authorial Responsibility Form (http://www.actamedicaportuguesa.com/info/AMP_template-Declaracao-Responsabilidade-Autoral.doc) mentioning the respective contributions and authorization for publishing.

6. AUTHORSHIP

When the article is accepted for publication, the author(s) must send a Declaration of copyright sharing, using the following protocol:

"Editor of Acta Médica Portuguesa,

The author(s) certify that the manuscript entitled _____

(AMP

_____) is original, that all statements presented as facts are based on the research of the author(s), that the manuscript, either in whole or in part, does not infringe any copyright and does not infringe any privacy right, which

has not been published in whole or in part, and has not been submitted for publication in part or in whole in another journal, and that authors have the right to copyright.

All authors declare that they have participated in the work and are responsible for it. They further declare that there is no conflict of interest on the part of any of the authors in the statements made at work. The authors, when submitting the work for publication, share with Acta Médica Portuguesa all rights to the copyright interests of the article."

ALL AUTHORS MUST SIGN

Date:

Name (upper case):

Signature:

7. CONFLICTS OF INTEREST

All intervenient on the revision and publication process (authors, reviewers, editors) must consider the possibility of the existence of a conflict of interest, while developing their tasks, and must declare it.

The authors must declare explicitly any potential conflict of interest that might bias their work.

That information will not influence the editorial decision. However, before submitting the manuscript, the authors must assure that all authorisation forms are filled in properly, before the publication of the submitted article.

8. INFORMED CONSENT AND ETHICAL APPROVAL

All patients (or their legal representatives) who might be identified on written descriptions, photographs and videos should sign a proper informed consent. These forms should be submitted alongside with the manuscript.

The authors should inform if the work was approved by the Ethical Committee of the institution, according to the Declaration of Helsinki.

9. LANGUAGE

All papers must be written either in Portuguese or English.

Titles and abstract must be written both in Portuguese and English.

10. STYLE

All manuscripts must be written according to the "AMA Manual of Style", 10th ed. and/or "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals"

The writing must be clear, direct and active.

Words in Latin or in another language rather than the one used on the main text, must be written in italic, except when dealing with identified nouns of an individual, organization or procedure.

Abbreviations, Figures, Tables, Legends, Measurement Units, Drugs Names, devices and other products, acknowledgments and references should be written according to Acta Médica Portuguesa Publication Guidelines [Normas de Publicação da Acta Médica Portuguesa ([http://www.actamedicaportuguesa.com/normas/AMP-](http://www.actamedicaportuguesa.com/normas/AMP-NormasPublicacao-web.pdf)

[NormasPublicacao-web.pdf](http://www.actamedicaportuguesa.com/normas/AMP-NormasPublicacao-web.pdf)]].

11. STRUCTURE

The title page must include:

- Title in Portuguese and English, concise and descriptive;
- A line dedicated to authors, listing their first and last name, and their academic and/or professional titles with the respective affiliation (department, institution, city and country);
- Any financial aids or grants that help developing the work;
- Corresponding author's e-mail and address;
- Short title for header'

The second page must include:

- Title (without authors);
- Abstract in Portuguese and English (it must not contain references for the text or images, nor citations; the abstract can only contain information mentioned on the manuscript);
- Keywords, up to a maximum of 5, written in English and using the terminology of the Medical Subject Headings (MeSH), (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>)

The third and following pages must:

- The structure of the text must follow the respective article's modality.

Acknowledgements must include:

- Everybody that contributed to the development of the study, who are not author(s);
- The financial and technological resources and consulting support.

References:

- The authors are responsible for the accuracy of their references and for the correct citing in the text, according to the Publication Guidelines of Acta Médica Portuguesa [Normas de Publicação da Acta Médica Portuguesa (<http://www.actamedicaportuguesa.com/normas/AMP-NormasPublicacao-web.pdf>)].

12. FILE FORMAT

The authorised manuscripts can be presented in *Word* or *WordPerfect* format. PDF file cannot be accepted.

13. EDITORIAL PROCESS

Generalities

Acta Médica Portuguesa follows a rigorous blinded peer review process, external to the Journal.

The confidentiality of the submitted works is guaranteed, as well as the state of the editorial process, content and reviews.

Evaluation Criteria

The evaluation of manuscripts, first by the editor, then

by the reviewers, includes the following criteria: originality, timeliness, writing clarity, appropriate methods, valid data, appropriate conclusions supported by data, significance and contribution to the knowledge of the area.

Submission

The manuscript must be submitted on the “Student” modality available on the electronic platform of Acta Médica Portuguesa

The submission of Student articles on the regular sections of Acta Médica Portuguesa is considered a reason for rejection.

The manuscript must be submitted online, on Acta Médica Portuguesa’s website at “Online Submissions” (<http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>).

After submitting the manuscript, the author will receive a confirmation of reception and a number identifying the manuscript.

14. SUBMISSION MODALITIES

According to Acta Médica Portuguesa’s Publication Guidelines [Normas de Publicação da Acta Médica Portuguesa (<http://www.actamedicaportuguesa.com/normas/AMP-NormasPublicacao-web.pdf>)] there are the following submission modalities.

Opinion Article

Items that can cover a wide range of topics of interest in the area of biomedical knowledge, medical education and health care (max. 1200 words). Submission are either commissioned by the Editor or an author who wishes to propose an article in this category must first refer its abstract to AMP-S’s Section Editor.

Perspective/Feature article

This type of article may not correspond to a scientific or academic essay, but instead explore Medicine’s role on a different perspective, such as its impact on other areas of knowledge or society as literature, history, art or philosophy (max. 1200 words). An author who wishes to propose an article in this category must first refer its abstract to AMP-S’s Section Editor.

Original Scientific Article

Reports a research work, including clinical trial (public register *CONSORT* Statement), a systematic review or meta-analysis (*PRISMA* guidelines), an observational study (*MOOSE* guidelines) or a diagnostic accuracy study (*STARD* guidelines) and is structured in introduction, methods, results, discussion and conclusions (max. 4000 words)

Revision Articles

They are intended to address in detail the current state-of-the-art of different areas of biomedical knowledge. Through a revision of the existing published material, this

article intends to summarise the most updated knowledge on a certain subject (max. 3500 words). The articles should firstly be proposed (via actamedicaportuguesastudent@gmail.com) and evaluated by the Editorial Board of Acta Médica Portuguesa.

Case Report

The report of a clinical case with justified reason for publication such as: rarity, unusual aspects, atypical developments, therapeutic and diagnostic innovations (max. 1000 words).

Medical Image

There can be submitted clinical images, which contribute for medical learning and practice, concerning imagiology, histopathology, surgery, etc., accompanied by clinical information. There is no need for abstract. (max. 150 words)

Letters to the Editor

It must be a commentary regarding an article published on the AMP-Student or to a certain subject or case report. There is no need for abstract. (max. 400 words)

Additionally and exclusively for AMP-Student there is the modality:

Online Post

An article exclusively published on the official website of AMP-Student, intended to explore relevant topics on scientific and academic knowledge, as long as political, social and cultural issues related to health (max. 600 words). This type of submission will be reviewed by the Editorial Board to assure compliance with minimum formal standards to its publication online. This articles will not be published in the indexed journal and must be submitted through the email: actamedicaportuguesastudent@gmail.com.

15. EDITORIAL PROCESS

For the publication process in the Student Section of Acta Médica Portuguesa indexed journal the following timetable is established:

- After receiving the article and Copyright Sharing Form, the Section Editor will verify if it follows the Publication Guidelines and if it fits the editorial policies, in order to define its acceptance or rejection. If the article is accepted for publication, the Section Editor will send it for peer-review.

- The Section Editor will assure the reception of, at least, two reviews. Within four weeks, the reviewer should respond to the editor, sending his comments on the manuscript submitted to peer-review and its opinion about the acceptance or rejection of the work.

- Within 15 days, the Section Editor shall take a first decision that may include: recommendation for acceptance of the article without modifications; sending the comments from the reviewers to the authors in order for them to proceed as indicated or recommendation for rejection of the

article.

- It is attributed a 20 days period for the authors to submit a new reviewed version of the manuscript, including the modifications recommended by the reviewers and the Section Editor. When any modification is proposed, the author must send an email to the editor answering all the questions and attach to that email a new reviewed version of the article with the modifications highlighted on a different colour.

- The Section Editor must within one week recommend to the Editor-in-Chief his/her decision about the new version of the article: accept the article's new version, submitting it to one or more external reviewers or reject it.

- In case the manuscript is re-sent for an external review, the experts have a four week period to send their comments and their opinion regarding the acceptance or rejection of the article for publication.

- Bearing in mind the reviewers' opinion, the Section Editor may request any further modifications, or recommend to Editor-in-Chief the acceptance or rejection. In the first case, the authors must follow the conditions mentioned above.

- The corresponding author will be notified in case of acceptance or rejection of the manuscript in any of the previous rounds. In case of acceptance the corresponding author must send the Declaration of copyright sharing mentioned above. In less than one month, the Editorial board will send the article with the final formatting, in order for the authors to review and approve the final version. The authors have 5 days to make the entire review of the text and to report any typographical and / or spelling errors (during

the revision phase and proofreading, any substantive changes to the articles will not be accepted and may lead to its subsequent rejection by decision of the Editor-in-Chief). After the authors' response or in case of its absence after 5 days, the article is considered finished.

- Proofreading is a responsibility of the Editorial Board if the authors do not indicate otherwise. The authors will receive the proofs for publication on a PDF file for correction and must return them within 48 hours.

16. FAST-TRACK PUBLICATION

The AMP-S offers the Fast-Track publishing system for urgent and important manuscripts, as long as they meet the requirements mentioned in Acta Médica Portuguesa's Publication Guidelines [Normas de Publicação da Acta Médica Portuguesa (<http://www.actamedicaportuguesa.com/normas/AMP-NormasPublicacao-web.pdf>)].

17. ERRATUM AND RETRACTION

Acta Médica Portuguesa publishes changes, amendments and retractions to an article previously published. Subsequent changes to publication will take the form of an erratum.

FINAL NOTE

This regulation is a supplement regarding specific norms of publication on AMP-S section. Therefore it should not replace Acta Médica Portuguesa's Publication Guidelines [Normas de Publicação da Acta Médica Portuguesa (<http://www.actamedicaportuguesa.com/normas/AMP-NormasPublicacao-web.pdf>)].

ACTA MÉDICA PORTUGUESA
● ● STUDENT